

MIRTAZAPIN: OD MEHANIZMA DELOVANJA DO KLINIČNE PRAKSE

*Vojko Rebolj**

POVZETEK

Mirtazapin je novejši antidepresiv z edinstvenim mehanizmom delovanja, zaradi katerega je njegov klinični profil drugačen od profila večine drugih antidepresivov. Dvojnemu delovanju mirtazapina pripisujejo hitrejši začetek delovanja, večjo učinkovitost pri zdravljenju hudih depresij in doseganju remisije ter večjo učinkovitost proti telesnim simptomom depresije. Zaradi selektivnega serotoninskega delovanja mirtazapin ne povzroča neželenih učinkov, ki so tipični za serotoninske antidepresive; s tem sta povezana tudi ugoden in hiter učinek mirtazapina na spanje ter izrazit anksiolitični učinek. Neposredno so z mehanizmom delovanja povezani tudi neželeni učinki mirtazapina: povečanje apetita in telesne teže ter sedacija v začetku zdravljenja. Tudi ti neželeni učinki dajejo mirtazapinu posebno mesto v klinični praksi, saj jih pri nekaterih bolnikih lahko koristno izkoristimo.

MEHANIZEM DELOVANJA MIRTAZAPINA

Mirtazapin je α_2 -antagonist s centralnim delovanjem, ki poveča noradrenergični in serotoninergični prenos. Mirtazapin torej ne zavira ponovnega privzema monoaminskih nevrottransmitterjev kot večina drugih antidepresivov (SSRI, venlafaksin, duloksetin, večina TCA), ampak povečuje sproščanje nevrottransmitterjev v sinaptično špranjo.

Kako torej deluje mirtazapin? Noradrenalin prek presinaptičnih α_2 -avtoceptorjev zavira svoje lastno sproščanje, poleg tega pa zavira tudi sproščanje serotonina prek presinaptičnih heteroreceptorjev α_2 na serotoninergičnih nevronih (slika 1). Mirtazapin kot α_2 -antagonist blokira adrenergične avtoceptorje in s tem preprečuje zaviranje sproščanja noradrenalina, torej dezinhibira noradrenergične nevrone. Z blokado α_2 heteroreceptorjev na serotoninergičnih nevronih pa na enak način preprečuje zaviranje sproščanja serotonina. Posledica je povečano sproščanje tako serotonina kot noradrenalina (slika 2).

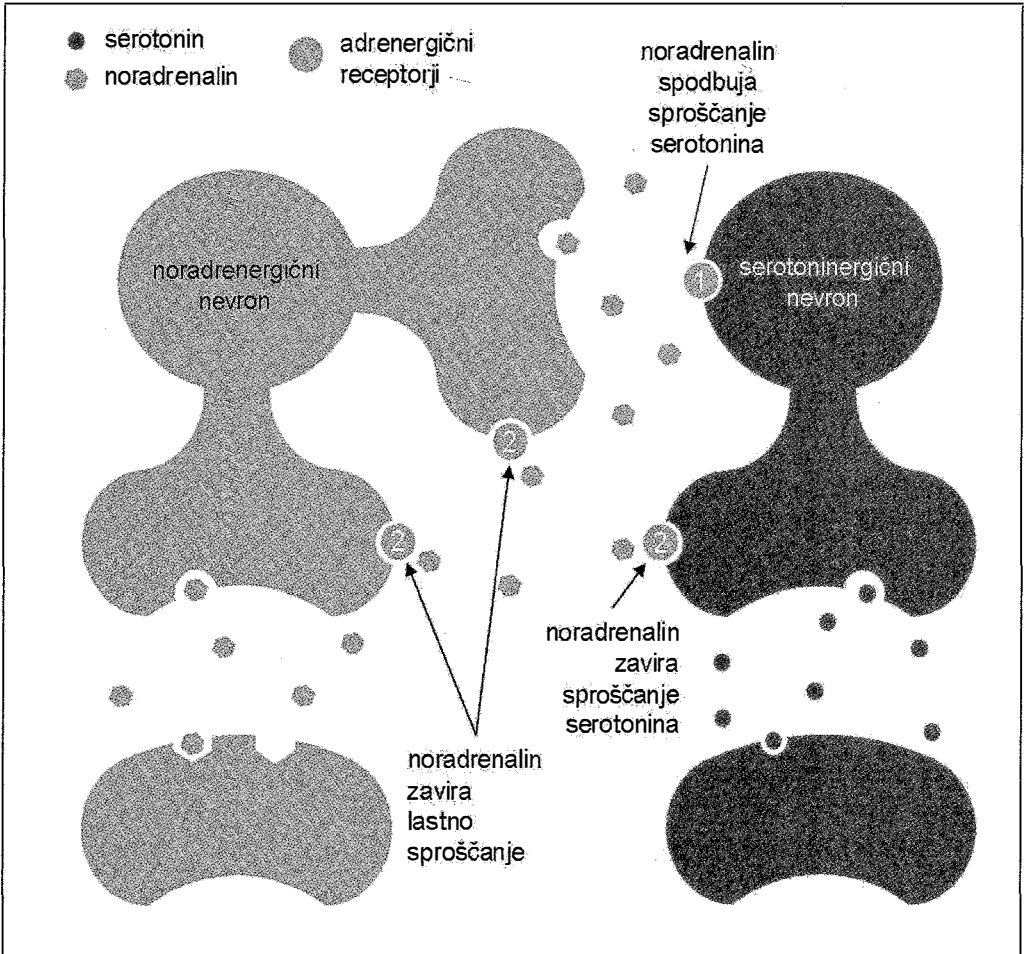
To pa ni edini mehanizem povečevanja serotoninergičnega prenosa. Noradrenergični nevroni namreč prek α_1 postsinaptičnih receptorjev aktivirajo serotoninergične nevrone (slika 1). Mirtazapin z dezinhibicijo noradrenergičnih nevronov poveča stimulacijo α_1 receptorjev in tako posredno še dodatno povečuje aktivnost serotoninergičnih nevronov (slika 2).

Mirtazapin je tako antidepresiv z dvojnimi delovanjem, saj povečuje sproščanje tako serotonina kot tudi noradrenalina. Vendar pa je tudi vpliv mirtazapina na serotoninski

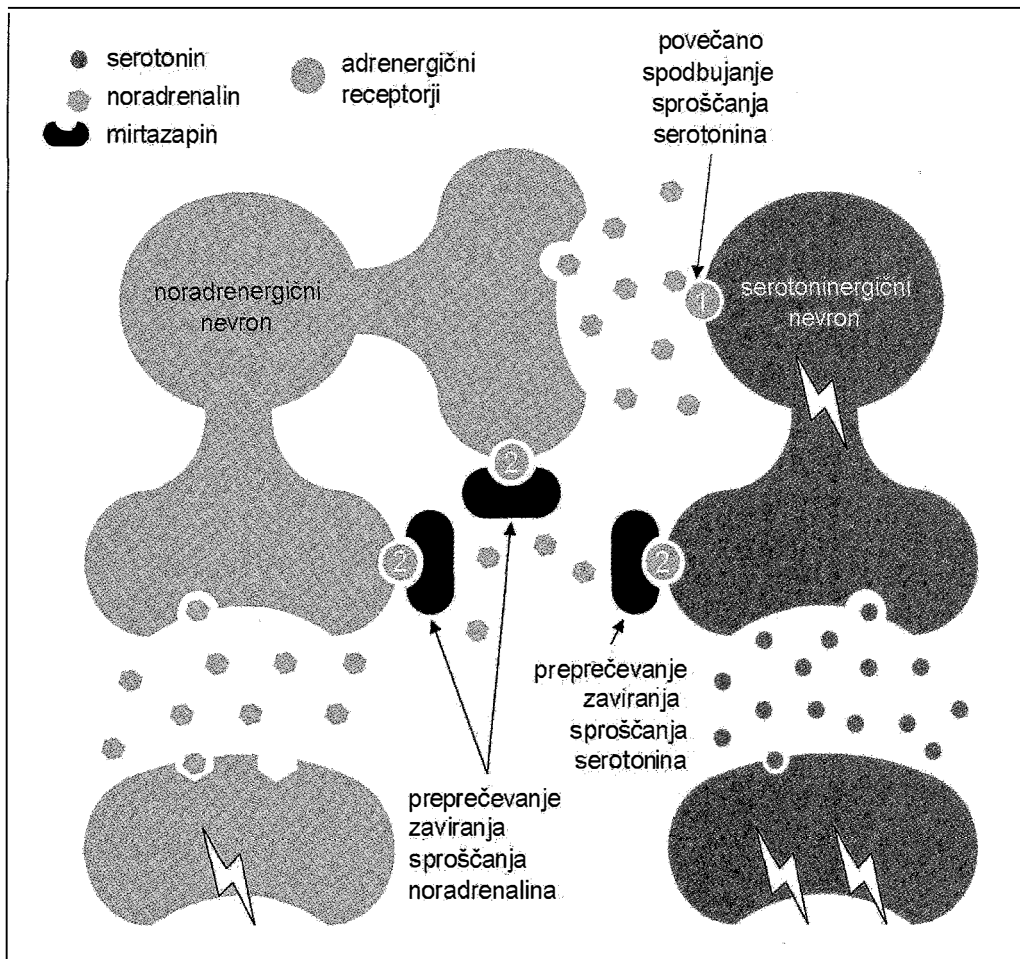
* Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana. E-naslov: vojko.rebolj@krka.biz.

sistem dvojen in sinergističen. Edinstven, toda nekoliko zapletenejši mehanizem delovanja mirtazapina si najlaže zapomnimo kot »1, 2, 3«: en receptor (α_2), dva neurotransmiterja (serotonin in noradrenalin) in tri »mesta delovanja« (dve na serotoninergičnem nevronu, eno na noradrenergičnem nevronu).

Slika 1: Poenostavljeni shematski prikaz povezave serotoninergičnega in noradrenergičnega sistema.



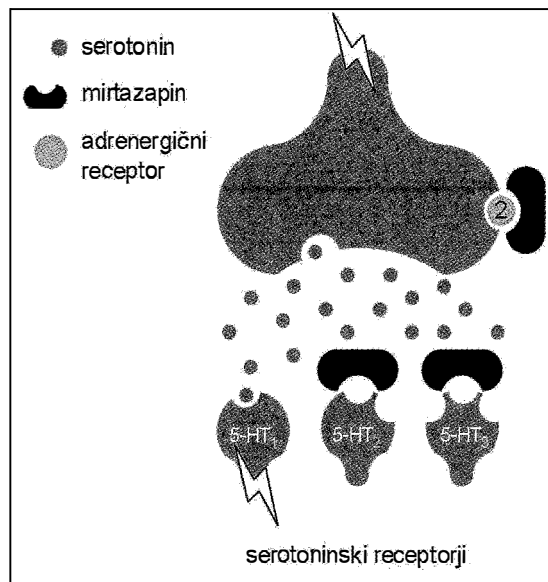
Slika 2: Poenostavljeni shematski prikaz delovanja mirtazapina



Mirtazapin pa ni le α_2 -antagonist, ampak ima afiniteto tudi do drugih receptorjev. Deluje namreč kot antagonist serotoninskih (5-HT) receptorjev 2 in 3 ter histaminskih receptorjev H1. Zaradi te afinitete je klinični profil mirtazapina drugačen, kot bi ga pričakovali od antidepresiva, ki deluje na serotonin.

Zaradi blokade receptorjev 5-HT₂ in 5-HT₃ povečan serotoninski prenos poteka le prek prostih receptorjev, tj. receptorjev 5-HT₁ (slika 3). Tako sta ohranjena antidepresivni in anksiolitični učinek, ne pojavljajo pa se nekateri tipični serotoninski neželeni učinki. Blokada 5-HT₂ preprečuje spolne motnje, blokada 5-HT₃ pa preprečuje slabost in druge prebavne težave. Zaradi blokade 5-HT₂ pa mirtazapin tudi specifično izboljšuje spanje in deluje dodatno anksiolitično. Blokada receptorjev 5-HT₂ in blokada H₁-receptorjev pa povzročata najbolj tipične neželene učinke mirtazapina: povečanje apetita in telesne teže ter sedacijo na začetku zdravljenja. (1)

Slika 3: Poenostavljeni shematski prikaz selektivnega serotoninskega delovanja mirtazapina



V delovanju mirtazapina sta pomembni obe enantiomeri

V zadnjem času se veliko govori o pomenu enantiomer v delovanju antidepresivov in tudi nekaterih drugih zdravil. Očitna je tendenca k razvoju zdravil z eno samo enantiomero (npr. escitalopram). Zato je še toliko bolj zanimivo, da sta za učinke mirtazapina pomembni obe enantiomeri. Obe prispevata k njegovemu antidepresivnemu delovanju, enantiomera L(+) z blokado receptorjev α_2 in 5-HT₂ in enantiomera D(-) z blokado receptorjev 5-HT₃.

FARMAKOKINETIKA IN METABOLIZEM MIRTAZAPINA

Mirtazapin se po peroralnem jemanju hitro in dobro absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno v dveh urah. Na serumske beljakovine se ga veže približno 85 %. Srednja razpolovna doba izločanja traja 20 do 40 ur, kar omogoča jemanje zdravila enkrat na dan. Stacionarno stanje dosežemo po 3 do 4 dneh, nato ni nadaljnje akumulacije zdravila. Farmakokinetika mirtazapina je pri zdravljenju s priporočenimi odmerki linearna. Mirtazapin se obsežno presnavlja, aktivnost presnovkov pa ni klinično pomembna. Mirtazapin in njegovi presnovki se izločajo s sečem (85 %) in z blatom; v štirih dneh se izloči skoraj ves mirtazapin. Izločanje mirtazapina je lahko upočasnjeno pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro. (2)

Odmerjanje mirtazapina

Priporočen začetni odmerek mirtazapina je 15 mg na dan, po nekaj dneh pa odmerek

povečamo na 30 mg na dan. Raziskava z mirtazapinom pa je pokazala, da neželeni učinki niso pogostejši ali izrazitejši, če bolnike že od začetka zdravimo s 30 mg na dan. Dodatno so pri bolnikih, zdravljenih z večjim odmerkom, že od začetka opazili izrazitejše izboljšanje spanja. (3) Odmerek po 30 mg na dan pri večini bolnikov zadostuje tudi za nadaljevanje zdravljenja, po potrebi pa ga lahko povečamo do 45 mg na dan, kar je tudi največji priporočeni odmerek. V kliničnih raziskavah pa so varno uporabili tudi 60 mg mirtazapina (4, 5, 6, 7) ali celo 90 mg dnevno (8).

KLINIČNI PROFIL MIRTAZAPINA

Klinična učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije je bila dokazana v številnih raziskavah, tako v primerjavi s placebom kot z drugimi antidepresivi. (2)

Potrjena je bila tudi učinkovitost v dolgotrajnem zdravljenju depresije. Bolnike, ki so odgovorili na 6-tedensko zdravljenje, so spremljali še nadaljnjih 20 tednov zdravljenja z mirtazapinom. Pomembno manj bolnikov, zdravljenih z mirtazapinom, je doživelo relaps depresije v primerjavi s placebom. (9) Učinkovitost mirtazapina v preprečevanju ponovitev depresije so dokazali tudi v drugi raziskavi. Bolnike, ki so remisijo dosegli v osmih do 12 tednih zdravljenja z mirtazapinom, so zdravili in spremljali še 40 tednov. Zdravljenje z mirtazapinom je pogostost relapsa depresije več kot prepolovilo (43,8 % pri placebo, 19,7 % pri mirtazapinu). (10)

Hitrost delovanja mirtazapina

Meta analiza raziskav, s katerimi so primerjali zdravljenje z mirtazapinom in s placebom, je pokazala, da mirtazapin učinkoviteje od placeba izboljša depresijo že v prvem tednu zdravljenja. (11) Številne dvojno slepe raziskave so pokazale hitrejši nastop učinka mirtazapina tudi v primerjavi z drugimi antidepresivi, predvsem iz razreda SSRI: paroksetinom (12), citalopramom (13), fluoksetinom (14) in sertralinom (15). To so potrdile tudi meta analize v zadnjih letih, ki so pokazale pomembno prednost mirtazapina. (16, 17, 18) Čeprav ni kriterijev za zgodnejši začetek delovanja antidepresiva, ki bi bili splošno sprejeti, je zanimivo, da prav v nobeni meta analizi mirtazapin ni imel počasnejšega začetka delovanja kot SSRI. Razlag za hitrejši začetek delovanja mirtazapina je več. Možno bi bilo, da so za hitrejši začetek delovanja odgovorni le specifični učinki mirtazapina na izboljšanje spanja in apetita. Toda, tudi analize, ki so izključile vpliv teh dveh dejavnikov, so potrdile hitrejše delovanje. Hitrejši nastop učinka mirtazapina je tako verjetno povezan z njegovim dvojnim in sinergističnim delovanjem. (19)

Učinkovitost mirtazapina proti bolečim telesnim simptomom in doseganje remisije

Sedanji diagnostični kriteriji za depresijo poudarjajo predvsem psihične simptome in le nekatere telesne. Predvsem v splošni praksi pa večina bolnikov bolj poudarja različne telesne simptome, psihičnih pa pogosto niti ne navaja. (20) V obsežni raziskavi Svetovne zdravstvene organizacije je kar 69 % depresivnih bolnikov navajalo kot razlog za obisk zdravnika *izključno* telesne simptome. (21) Najpogostejši telesni simptomi depresije so

povezani z bolečino (npr. v križu, mišicah, trebuhu, prsnem košu ...), to so t. i. boleči telesni simptomi (painful physical symptoms). (22)

Telesni simptomi so pri depresiji izredno pomembni. Dokazali so, da boleči telesni simptomi podaljšujejo trajanje depresije in so lahko celo povezani s pogostejšimi samomorilnimi mislimi. (23) Telesni simptomi po eni strani prikrivajo depresijo in vodijo v številne nepotrebne preiskave, po drugi strani pa tudi otežujejo zdravljenje. Odprava bolečih telesnih simptomov namreč pogosto ni med cilji zdravljenja, saj so ti simptomi velikokrat napačno pripisani telesnim boleznim in ne depresiji. Le izboljšanje psihičnih simptomov depresije pusti bolniku residualne telesne simptome, ti pa povečajo tveganje za relaps ali kronični potek depresije. (20, 24) Vsakršno izboljšanje, ki ni popolna remisija, bi zato morali ocenjevati kot neuspeh zdravljenja. (24) Telesnim simptomom depresije je zato treba pri zdravljenju posvetiti prav tako pozornost kot psihičnim simptomom. V želji, da bi dosegli remisijo depresije, je treba psihične in boleče telesne simptome zdraviti skupaj.

Povezava med različnimi bolečimi telesnimi simptomi in depresijo pa ni le klinična, ampak tudi biokemična. Depresija in bolečina si delita skupne nevrokemične poti, saj sta pri obeh vpletena prenašalca noradrenalin in serotonin. Antidepresivi, ki vplivajo tako na serotonin kot na noradrenalin, imajo teoretično najboljšo možnost, da v okviru depresije vplivajo na izboljšanje bolečih telesnih simptomov. Dokazov za to je dovolj že v kliničnih raziskavah. Dokazano je, da je jakost bolečin pred začetkom zdravljenja depresije močan napovedni dejavnik neuspeha zdravljenja z nekaterimi SSRI-antidepresivi. (22) TCA in zaviralci monoamino oksidaze (MAOI) so v zdravljenju teh simptomov učinkovitejši od SSRI, vendar zaradi številnih neželenih učinkov niso primerni za široko uporabo. (25) Bistveno varnejši od TCA so novejši antidepresivi z dvojnimi delovanjem (mirtazapin, venlafaksin, duloksetin), ki prav tako učinkoviteje od SSRI izboljšujejo boleče telesne simptome depresije in več bolnikov pozdravijo do remisije. (24, 25) Mirtazapin je dokazal večjo učinkovitost pri doseganju remisije v primerjavi z SSRI (26, 27), ter primerljivo z venlafaksinom (28). Posredno pa o učinkovitosti mirtazapina proti bolečinskimi simptomom govorijo tudi raziskave, v katerih so spremljali zdravljenje drugih boleznih. Pri bolnikih s kronični bolečini pridruženo depresijo mirtazapin ni le izboljšal depresije, ampak je tudi zmanjšal bolečino. (29) Tudi pri bolnikih z rakom in blago depresijo je mirtazapin poleg depresije izboljšal številne simptome, tudi simptome bolečine. (30) Mirtazapin je izboljšal simptome fibromialgije (31), kot učinkovit pa se je izkazal tudi v preprečevanju kroničnega tenzijskega glavobola (32). Dokazano je, da mirtazapin bolnike v remisiji tudi vzdržuje, saj je zmanjšal v 40-tedenski raziskavi tveganje za relaps več kot za polovico, v primerjavi s placebom. (10)

Vpliv mirtazapina na spanje

Številni antidepresivi vplivajo na arhitekturo spanja. Tako pri depresivnih bolnikih kot tudi pri zdravih prostovoljcih večina antidepresivov skrajša celotni čas REM-faze spanja in podaljša čas do nastopa REM-faze spanja. Največji vpliv na REM-fazo spanja imajo antidepresivi, ki zavirajo privzem serotonina ali zavirajo njegov metabolizem. Negativen učinek na spanje je najverjetneje povezan s stimulacijo 5-HT₂ receptorjev.

Ti učinki na spanje so izraziti predvsem na začetku zdravljenja z antidepresivi. Po 3 do 4 tednih zdravljenja se izboljšajo tako objektivna merila za spanje kot tudi subjektivni občutek bolnikov. (33)

Nekateri bolniki pa potrebujejo hitrejšo izboljšanje spanja. To so predvsem tisti, ki jim slabo spanje povzroča izrazite težave; pa tudi pri drugih lahko hitro izboljšanje spanja olajša sodelovanje v zdravljenju. Mirtazapin blokira 5-HT₂ receptorje (prav tako nefazodon, ki v Sloveniji ni registriran). Zato mirtazapin pričakovano nima negativnih učinkov na REM-fazo spanja ter izboljša kontinuiteto spanja v akutnem in kroničnem zdravljenju. (33, tabeli 1 in 2) Mirtazapin skrajša čas uspavanja ter poveča učinkovitost spanja; ti učinki so primerljivi z učinki hipnotikov, kot sta zaleplon in zolpidem. (34) Učinke mirtazapina na spanje potrjujejo tudi subjektivne ocene spanja bolnikov v raziskavah: bolniki so po mirtazapinu lažje in hitreje zaspali, lahko so spali dalj časa in se ponoči tudi manj prebujali. (35, 36)

Tabela 1: Akutni učinki (1 do 2 noči) antidepresivov na spanje depresivnih bolnikov ali zdravih prostovoljcev (prilagojeno po 33).

antidepresiv	skrajša celotni čas REM-faze spanja	podaljša čas do nastopa REM-faze spanja	vpliv na kontinuiteto spanja
mirtazapin	–	–	↑
SSRI (fluoksetin)*	+ / –	+ / –	↓
SSRI (paroksetin, citalopram, sertralin, fluvoksamin)	++	++	↓
venlafaksin*	++	++	↓
TCA (imipramin, klomipramin)	+++	+++	↓
TCA (amitriptilin, dosulepin)	+	++	–
moklobemid	– / +	+	–
mianserin	+	+	↑

* Pri zdravih prostovoljcih. Podatkov za depresivne bolnike ni.

Tabela 2: Kronični učinki (> 21 noči) antidepresivov na spanje depresivnih bolnikov ali zdravih prostovoljcev (prilagojeno po 33).

antidepresiv	skrajša celotni čas REM faze spanja	podaljša čas do nastopa REM spanja	vpliv na kontinuiteto spanja
mirtazapin	-	+ / -	↑
SSRI (fluoksetin)	+	+	↓
SSRI (paroksetin, citalopram, sertralin, fluvoksamin)	++	++	-
venlafaksin	ni podatkov	ni podatkov	ni podatkov
TCA (imipramin, klomipramin)	+	++	-
TCA (amitriptilin, dosulepin)	+	++	↑
moklobemid	-	+	-
mianserin	+	+	↑

vpliv na spanje	pozitiven	negativen	nevtralen
------------------------	-----------	-----------	-----------

Mirtazapin kot dodatek drugim antidepresivom

Vzrokov za kombiniranje antidepresivov je več. V nedavni raziskavi v Španiji so psihiatri kot vzrok kombiniranja najpogosteje navajali povečanje učinkovitosti prvega antidepresiva, hitrejši učinek kombinacije ali pa zmanjševanje neželenih učinkov. Skoraj 60 % vprašanih psihiatrov kombinacijo dveh antidepresivov uporablja kot naslednjo možnost zdravljenja po neuspešnem zdravljenju s prvim antidepresivom. (37)

Pri kombiniranju antidepresivov je treba misliti na mehanizme delovanja izbranih zdravil. Smiselne so kombinacije tistih antidepresivov, katerih mehanizmi delovanja so različni, a se dopolnjujejo. (1) S kombinacijo dveh antidepresivov tako lahko npr. dobimo kombinacijo treh ali več mehanizmov antidepresivnega delovanja. Z dobro kombinacijo antidepresivov lahko dosežemo ne le sinergistični učinek, ampak dodatno tudi boljše prenašanje, če se neželeni učinki obeh kombiniranih zdravil med seboj izključujejo. Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja je mirtazapin zelo primeren za kombiniranje z drugimi antidepresivi. V omenjeni španski raziskavi je bila kombinacija SSRI in mirtazapina tista, ki jo psihiatri najpogosteje uporabljajo. (37)

Kombinacija SSRI antidepresiva z mirtazapinom povečuje serotoninske aktivnost prek treh različnih mehanizmov ter noradrenalinško aktivnost prek enega. Poleg tega se zaradi delovanja mirtazapina na serotoninske receptorje izognemo tudi nekaterim neželenim učinkom SSRI. Podobne učinke dobimo s kombinacijo mirtazapina ter venlafaksina v nizkih odmerkih. Pri kombinaciji mirtazapina in venlafaksina v višjih odmerkih pa

omenjenim mehanizmom dodamo še zaviranje privzema noradrenalina (pri odmerkih venlafaksina 150 mg na dan ali več) in celo še zaviranje privzema dopamina (pri odmerkih venlafaksina 300 mg na dan ali več). Prednosti, ki jih prinašajo take kombinacije, pa so predvsem teoretične, saj je kliničnih raziskav o varnosti in učinkovitosti kombiniranja antidepresivov malo.

Učinkovitost mirtazapina v zdravljenju anksioznih motenj

Trenutno je zdravljenje depresija edina registrirana indikacija mirtazapina v Sloveniji. Kljub temu pa obstaja precej raziskav, ki nakazujejo njegovo učinkovitost in varnost tudi pri drugih boleznih. Največ je raziskav z mirtazapinom v anksioznih motnjah.

Odprta raziskava pri bolnikih z obsesivno-kompulzivno motnjo je pokazala učinkovitost mirtazapina primerljivo s SSRI. Povprečno zmanjšanje rezultata po lestvici YBOCS (8,0 točk) po 12 tednih zdravljenja je primerljivo z rezultati v podobnih raziskavah s fluoksetinom, klomipraminom, in venlafaksinom. (38) Mirtazapin je pospešil izboljšanje obsesivno-kompulzivne motnje pri bolnikih, pri katerih so mirtazapin dodali citalopramu. (39)

V drugi 12-tedenski odprti raziskavi z mirtazapinom v zdravljenju generalizirane anksiozne motnje je 79,5 % bolnikov odgovorilo na zdravljenje, pri 41 % pa je bila dosežena remisija. V času raziskave nobeden izmed bolnikov ni potreboval dodatnega zdravljenja z benzodiazepini, kar avtorji pripisujejo farmakološkemu profilu mirtazapina. (40)

Tudi v zdravljenju drugih anksioznih motenj se je mirtazapin izkazal kot učinkovit. V primerjavi s placebom je bil mirtazapin učinkovitejši v zdravljenju post-travmatske stresne motnje (41), kar je potrdila tudi primerjalna raziskava s sertralinom (42). Primerjali so mirtazapin s fluoksetinom v dvojno slepi raziskavi zdravljenja panične motnje in ugotovili primerljivo učinkovitost obeh antidepresivov (43); izboljšanje panične motnje z mirtazapinom so opazali tudi v drugih, odprtih raziskavah (44, 45, 46). Obstajajo pa tudi predhodni pozitivni rezultati zdravljenja socialne anksiozne motnje z mirtazapinom. (47)

Uporaba mirtazapina v nevrologiji

Raziskovali so uporabo mirtazapina pri 70 bolnikih po možganski kapi. Že prvi dan po kapi so bolniki randomizirano dobili mirtazapin ali pa so ostali brez antidepresivnega zdravila. Bolniki, ki so bili brez antidepresiva, pa se je pri njih razvila depresija, so bili zdravljeni prav tako z mirtazapinom. Pri 40 % bolnikov brez antidepresiva se je razvila depresija v primerjavi z le 5,7 % bolnikov na mirtazapinu. Preračunano lahko mirtazapin prepreči 34 primerov depresije na 100 bolnikov po možganski kapi, kar govori o pomembni preventivni učinkovitosti mirtazapina. Med 16 bolniki, ki so mirtazapin prejeli šele po začetku depresije, pa je prav pri vseh prišlo do izboljšanja. Kar 15 (94 %) pa jih je doseglo remisijo depresije. (48)

Uspešno uporabo mirtazapina pri Alzheimerjevi demenci so opisali v seriji bolnikov. Bolniki so poleg demence imeli simptome depresije, anksioznosti, izgubo teže in težave s spanjem. Čeprav niso opazali izboljšanja kognicije, so se popolnoma izboljšali apetit,

spanje bolnikov in anksioznost, prav tako pa so se pomembno izboljšali depresivni simptomi kot so anhedonija, žalost in pomanjkanje energije. Izboljšanje spanja in apetita so opažali že po dveh tednih zdravljenja z mirtazapinom, izboljšanje depresije in anksioznosti pa po dveh mesecih zdravljenja. Tudi prenašanje mirtazapina je bilo dobro – pri nobenem izmed bolnikov niso opažali neželenih učinkov. (49) Kljub temu, da ni randomiziranih kontroliranih raziskav, obstaja možnost učinkovite in varne uporabe mirtazapina pri tovrstnih bolnikih.

PRENAŠANJE IN VARNOST MIRTAZAPINA

Prenašanje

Najpogostejša neželena učinka mirtazapina sta povečanje apetita in telesne teže ter sedacija v začetku zdravljenja. Oba neželena učinka sta pričakovana in sta posledica mehanizma delovanja, predvsem zaviranja serotoninskih receptorjev (5-HT₂) ter histaminskih H₁ receptorjev. Verjetnost povečanja telesne teže je pri mirtazapinu večja kot pri placebo, vendar manjša kot pri TCA kot je npr. amitriptilin. (50) Za razliko od nekaterih antipsihotikov, mirtazapin sicer lahko poveča telesno težo, vendar ne vpliva na nivo glukoze. (51) Povečanje apetita in telesne teže se pri mirtazapinu pojavlja predvsem v začetku zdravljenja. V raziskavi se je v prvih 8 – 12 tednih odprtega zdravljenja z mirtazapinom povprečna telesna teža povečala za 2,5 kg. V 40 tednih nadaljevalnega zdravljenja pa se je telesna teža povečala za 1,4 kg. Če telesna teža ne predstavlja problema v začetku zdravljenja, je zelo majhna verjetnost, da bo povečanje telesne teže problem kasneje v zdravljenju. (52)

Tudi zaspanost podnevi oz. sedacija se pri mirtazapinu pojavlja predvsem v prvem tednu zdravljenja, po nekaj dneh pa sedativni učinek izzveni. (35) To je potrdila tudi primerjalna raziskava mirtazapina s placebo in escitalopramom. V njej so preučevali vpliv na psihomotorične sposobnosti zdravih prostovoljcev v 15 dneh jemanja zdravil in placebo. Le pri prvem testu po dveh dneh jemanja je mirtazapin v povprečju zmanjšal psihomotorične sposobnosti preiskovancev bolj kot escitalopram ali placebo. Pri naslednjem testu po devetih dneh pa med zdravili in placebo ni bilo več nikakršnih razlik. (53)

Vsi trije neželeni učinki mirtazapina (povečanje apetita, telesne teže in sedacija) pa pri številnih bolnikih niso tudi dejansko neželeni. Lahko jih namreč s pridom izkoristimo pri bolnikih, ki imajo izrazito zmanjšan apetit in telesno težo, zaradi depresije ali pa zaradi drugih bolezni in stanj, kot je npr. demenca. Tudi sedacija je v začetku zdravljenja pri izrazito nemirnih bolnikih pogosto zaželen učinek.

Zaradi specifičnih farmakoloških učinkov (blokada receptorjev 5-HT₂ in 3) za mirtazapin niso značilni serotoninski neželeni učinki, npr. gastrointestinalne težave in spolne motnje, ki so pogosti pri SSRI, venlafaksinu in duloksetinu ter tudi pri TCA. (54) V raziskavi, kjer so primerjali mirtazapin s paroksetinom, mirtazapin ni imel pomembnih učinkov na spolne funkcije, medtem ko je paroksetin pomembno upočasnil ejakulacijo in doseganje orgazma pri moških. (55) Mirtazapin tako priporočajo kot zdravilo prve

izbire pri bolnikih, ki zaradi neželenih učinkov na spolne funkcije, ne prenašajo katerega izmed omenjenih anti-depresivov. (56, 57, 58) Kot je bilo že omenjeno, mirtazapin lahko celo prepreči ali odpravi spolne motnje, ki so se pojavile kot neželeni učinek SSRI antidepressivov. (59)

Mirtazapin nima pomembnih učinkov na krvni tlak ali ostale parametre srčno-žilnega sistema. (60)

Varnost

V navodilih za uporabo mirtazapina je med opozorili omenjena možnost pojava depresije kostnega mozga. V prvih, predmarketinških raziskavah z mirtazapinom se je namreč pri dveh izmed 2.796 bolnikov (eden od njiju je imel Sjögrenov sindrom) razvila agranulocitoza in pri enem nevtropenija. Do leta 1999 se je z mirtazapinom zdravilo že več kot štiri milijone bolnikov, o hematoloških neželenih učinkih pa so poročali le v posameznih primerih (3,1 primera agranulocitoze na milijon bolnikov). (61) Do leta 2002 so poročali o 18 primerih agranulocitoze in štirih primerih agranulocitozi podobnih motenj, kar preračunano ustreza 1,61 primerom na 10 milijonov bolnikov, zdravljenih tri mesece. Med temi 22 bolniki jih je 20 imelo znane dejavnike tveganja za agranulocitozo. Trije od njih so umrli. (62) V veliki farmakovigilančni raziskavi v Veliki Britaniji, ki je vključila več kot 13.500 z mirtazapinom zdravljenih bolnikov, so poročali le o dveh primerih depresije kostnega mozga. In tudi v teh primerih povezanost z mirtazapinom ni bila dokazana. (63) V drugi veliki pomarketinški raziskavi, ki je zajela več kot 200.000 bolnikov v evropskih državah, niso zabeležili nobenega primera simptomatske nevtropenije. (64) Tveganje za hematološke neželene učinke je torej primerljivo z drugimi antidepressivi (65), spremljanje krvne slike pa pri jemanju mirtazapina ni potrebno.

Varnost pri prevelikem odmerjanju je še posebej pomembna pri ambulantnem zdravljenju depresije. Izkušnje so dobre, saj preveliki odmerki mirtazapina nimajo pomembnih učinkov na srčno-žilni sistem in prav tako ne delujejo prokonvulzivno, za razliko od npr. citaloprama. (66) Odmerki mirtazapina, 10- do 30-krat večji od največjega priporočenega, niso povzročili nikakršnih resnih zapletov pri šestih bolnikih, prav tako odmerki, 30- do 50-krat večji od največjega priporočenega (pri dveh bolnikih). Bolnica je zaužila 1,68 grama mirtazapina in popolnoma okrevala po 14 urah, poročali pa so tudi o bolniku, ki je zaužil 1,8 grama mirtazapina skupaj z alkoholom in prav tako popolnoma okreval. (67) Na splošno je varnost mirtazapina pri prevelikem odmerjanju primerljiva z varnostjo SSRI. (68)

Interakcije

Mirtazapin ne vpliva na encime citokroma P₄₅₀ v jetrih, ki je najpogosteje odgovoren za interakcije med zdravili. Zato ima minimalen potencial za vpliv na farmakokinetiko drugih zdravil. V raziskavah so dokazali, da mirtazapin ne vpliva na plazemske koncentracije diazepam, risperidona, olanzapina, klozapina, litija, paroksetina in karbamazepina. Vendar pa nekatera zdravila lahko vplivajo na metabolizem mirtazapina: npr. paroksetin,

fluoksetin ali karbamazepin, kar je povezano z vplivom teh zdravil na encime citokroma P₄₅₀. (2) Zaradi farmakodinamske interakcije pa ni priporočljiva uporaba mirtazapina z zaviralci MAO, kar velja tudi za večino drugih antidepresivov.

ZAKLJUČEK: MESTO MIRTAZAPINA V ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

Predpisovanje mirtazapina je v Sloveniji trenutno omejeno le na specialiste. Kljub temu pa je mirtazapin za širok krog bolnikov primeren kot antidepresiv prve izbire. Edinstven klinični profil mirtazapina je dobro pojasnjen tudi z mehanizmom delovanja, zato so njegovi učinki pričakovani. Mirtazapin ima vse prednosti antidepresiva z dvojnim delovanjem, ob tem pa nima pomanjkljivosti, kot je vpliv na srčno-žilni sistem (npr. zvišanje krvnega tlaka) in ne povzroča tipičnih serotoninskih neželenih učinkov. Zato je primeren za bolnike, ki potrebujejo močan antidepresiv, ob tem pa tudi varnost za srčno-žilni sistem, ali pa za tiste, ki serotoninskih neželenih učinkov ne prenašajo. Specifični pozitivni učinek mirtazapina na spanje omogoča depresivnim bolnikom hitro izboljšanje enega izmed najbolj motečih simptomov depresije, močan anksiolitični učinek pa postavlja mirtazapin med najbolj primerna antidepresivna zdravila pri izraziti anksioznosti. Tudi neželeni učinki mirtazapina lahko koristijo bolnikom. Npr. starejšim ali dementnim bolnikom s slabim apetitom oz. zmanjšano telesno težo, ali pa izrazito nemirnim bolnikom lahko mirtazapin poleg izboljšanja depresije tudi dodatno koristi. Raziskave pa nakazujejo, da sega spekter učinkovitosti mirtazapina tudi prek meja depresije: kljub temu, da je depresija trenutno edina uradna indikacija mirtazapina v Sloveniji, lahko mirtazapin varno in učinkovito zdravi tudi nekatere anksiozne motnje. V prihodnosti lahko torej pričakujemo še širšo uporabo mirtazapina.

LITERATURA

1. Stahl SM. Newer antidepressants and mood stabilizers. In: Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Cambridge: University press, 2000; 245–95.
2. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
3. Radhakishun FS et al. Mirtazapine effects on patients' alertness and sleep as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 531–7.
4. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A, Díaz M in sod. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20(6): 435–40.
5. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(6): 306–12.

6. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6): 329–37.
7. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S. Mirtazapine Versus Venlafaxine in Hospitalized Severely Depressed Patients With Melancholic Features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425–31.
8. Bailer U, Praschak-Rieder N, Pezawas L, Kasper S. Mirtazapine in inpatient treatment of depressed patients. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110(18): 646–50.
9. Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13(2): 63–73.
10. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
11. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(4): 337–45.
12. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Rapid onset of therapeutic action in major depression: a comparative trial of mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2000; 69: 656–63.
13. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H in sod. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 329–37.
14. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 306–12.
15. Vester-Blokland E, Van Oers H. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus sertraline: response and remission in a prospective onset-of-action trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S186.
16. Quitkin F. Onset of action with mirtazapine appears to be more rapid than SSRIs. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 245.
17. Schutte AJ, Van Oers H. Survival analysis (Kaplan–Meier: Stassen) and pattern analysis to assess the onset of action in mirtazapine versus other new antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S187.
18. Van Hensbeek I, Van Oers H, Schutte AJ. Early onset of action of mirtazapine versus other new-generation antidepressants for patients in remission. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S187.
19. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 57–66.
20. Trivedi MH. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 1):12–16.
21. Simon GE, Von Korff M, Piccinelli M, in sod. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 658–9.

22. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ in sod. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66: 17–22.
23. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
24. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004; 49(Suppl 1):10S–6S.
25. Jain R. Single-action versus dual-action antidepressants. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 1): 7–11.
26. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, in sod. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–50.
27. Thase ME, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine vs. sertraline after SSRI non-response. Results of a double-blind switch study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(suppl 3): S342.
28. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, in sod. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features . *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–31.
29. Freyhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P in sod. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2): 257–64.
30. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K in sod. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 442–7.
31. Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Rocz Akad Med Bialmyst* 2004; 49:265–9.
32. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:1706–11.
33. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65(7): 927–47.
34. Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM in sod. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10): 1224–9.
35. Radhakishun FS, van den Bos J, van der Heijden BCJM, Roes KCB, O'Hanlon JF. Mirtazapine Effects on Alertness and Sleep in Patients as Recorded by Interactive Telecommunication During Treatment With Different Dosing Regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(5):531–7.
36. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R in sod. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002; 46 (4): 197–201.
37. Agtiera L. Physiopathology mechanisms and results of a Spanish Survey- *Eur Psychiatry* 2006; 1(Suppl 1): S51.
38. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH in sod. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 515–20.
39. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation

- of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(10): 1394–9.
40. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A in sod. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol* 2005; 19(5): 483–7.
 41. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD in sod. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003; 15: 188–191.
 42. Chung MY, Min KH, Jun YJ, Kim SS in sod. Efficacy and tolerability of mirtazapine and sertraline in Korean veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized open label trial. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 489–94.
 43. Ribeiro L, Busnello J V, Kauer-Sant’Anna M, in sod. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1303–7.
 44. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S, Carli V in sod. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 35–8.
 45. Boshuisen ML, Slaap BR, Vester-Blokland ED, den Boer JA. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a single-blind placebo run-in period. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(6): 363–8.
 46. Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L in sod. Mirtazapine in the Treatment of Panic Disorder *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 661-2.
 47. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HG. Mirtazapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 315–7.
 48. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(12): 1619–23.
 49. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1024–7.
 50. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70(7): 614–23.
 51. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Reuchenzauner M, Lechner-Schoner T in sod. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:421–4.
 52. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
 53. Wingen M, Andersen HF, Bothmer J, Langer S in sod. Driving performance, psychomotor performance and cognitive function in healthy subjects: a comparison of escitalopram versus mirtazapine and placebo. Presented at the 17th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, October 9 - 13, 2004.
 54. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14:175–82.
 55. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(5): 467–70.

56. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
57. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A in sod. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 435–40.
58. Hansen S. Antidepressant choices in primary care: which to use first? *Wisconsin Med J* 2004; 103(6): 93–8.
59. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med* 2005; 73(4): 351–61.
60. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl 4): 37–45.
61. Hartmann P. Mirtazapine: A newer antidepressant. *Am Fam Physician* 1999; 1: 1–4.
62. Anon. <http://hcp.remeron.com/hcp/safetyandtolerability/safety/laboratoryvariables/index.asp?svarqvp2=0> (28.9.2006)
63. Biswas PN Wilton LV, Shakir SAW . The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17(1): 121–6.
64. Kasper S in sod. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety* 1997; 17: 251–64.
65. Oyesanmi O, Kunkel EJS, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics* 1999; 40:414–21.
66. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ in sod. Comparative Toxicity of Citalopram and the Newer Antidepressants After Overdose. *J Toxicology* 2004; 42(1): 67–71.
67. Klasco R K (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado 2006.
68. Buckley NA, Faunce TA. 'Atypical' antidepressants in overdose. Clinical considerations with respect to safety. *Drug Safety* 2003; 26(8) 539–51.